

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 23, 1985, pp. 187–196

## Elektrolytanalysator ISE 2020 Ergebnisse einer multizentrischen Evaluierung

Von K. Paschen, W. Andreae, B. Strobel

*Städtisches Krankenhaus Kaiserslautern*

F. Gabl, C. Mokricky

*Allgemeines Krankenhaus Wien*

J. W. S. Flückiger, E. Hänseler

*Zentrallabor des Universitätsspitals Zürich*

H. Schlebusch, Ch. Schneider

*Universitäts-Frauenklinik Bonn*

W. A. Poppe und E. Völkert

*Evaluierung Diagnostica, Boehringer Mannheim*

(Eingegangen am 9. Juli/16. Oktober 1984)

**Zusammenfassung:** Der Elektrolytanalysator ISE 2020 wurde im Rahmen einer multizentrischen Evaluierung in 5 Laboratorien untersucht. Die Benutzer waren schnell mit der Bedienung des Gerätes vertraut, und eine Fluktuation des Personals im Laufe der Erprobung hatte keinen Einfluß auf die Qualität der Ergebnisse. Die Präzision in der Serie lag unabhängig von Probenmaterial (Blut, Serum, Plasma) und Probeneingabe (manuell oder mit Sampler) bei Natrium im Mittel bei 0,8%, bei Kalium bei 1,0%. Die Präzision von Tag zu Tag war im Mittel mit 1% (Na) und 2% (K) nur wenig größer. Die Wiederfindung der Sollwerte von Kontrollseren lag im Mittel bei 100,3%.

Linearitätsuntersuchungen bei Kalium im Bereich von 0 bis 12 mmol/l und Natrium im Bereich von 80 bis 180 mmol/l belegen ein lineares Meßverhalten im diagnostisch interessanten Bereich der Elektrolyte. Bei umfangreichen Untersuchungen der Erprober mit Serum- und Plasmaproben wurde eine gute Vergleichbarkeit mit der Flammenemissionsphotometrie dokumentiert. Die Mittelwerte der beiden Methoden wichen bei Natrium und bei Kalium nur minimal voneinander ab. Bei Vollblut als Probenmaterial war die Übereinstimmung mit Werten, die aus dem Plasma der gleichen Probe gewonnen wurden, sehr gut.

ISE 2020 wird für den Einsatz im Routinebetrieb und bei Notfalluntersuchungen im Zentrallabor sowie im Stations- und Operationssaal-Bereich als gut geeignet betrachtet.

*The ISE 2020 electrolyte analyser: Results from a multicentre evaluation*

**Summary:** The ISE 2020 electrolyte analyser has been investigated within the framework of a multicentre evaluation in 5 laboratories. The users quickly learnt how to operate the instrument, and changes of personnel in the course of the trial had no influence upon the quality of the results. Regardless of the sample material (blood, serum, plasma) and the manner of introduction of the sample (manual or with the sampler),

the in-series precision averaged 0.8% for sodium and 1.0% for potassium. The day-to-day precision was only slightly worse, at 1% (Na) and 2% (K). The recovery, referred to the nominal values of control sera, averaged 100.3%.

Investigations of linearity for potassium in the range from 0 to 12 mmol/l and for sodium in the range from 80 to 180 mmol/l confirmed a linear course of the measurements in the range of electrolyte concentrations of diagnostic interest. In extensive investigations by the testers with serum and plasma samples, the results showed good comparability with those from flame emission photometry. The mean values obtained by the two methods differed from one another only minimally in the case of sodium and potassium. The results with whole blood and with plasma prepared from it were in very close agreement.

The ISE 2020 is regarded as highly suitable for routine work and emergency investigations in the central laboratory as well as for wards and operating rooms.

### Einleitung

Aufgrund der großen klinischen Bedeutung von Elektrolytstoffwechselstörungen (1) gehört die Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Serum zu den häufig angeforderten Laboruntersuchungen (2). Sie sind damit auch essentieller Bestandteil eines jeden Notfallprogramms. Die schnelle und zuverlässige Entwicklung der ionensensitiven Elektroden hat in den letzten Jahren mehr und mehr zum Einsatz dieser Meßsysteme im klinischen Labor geführt (3–6). Im folgenden sollen die Ergebnisse einer intensiven Erprobung des Elektrolytanalysators ISE 2020 in Deutschland, Österreich und der Schweiz mitgeteilt werden.

Für die Erprobung in fünf klinisch-chemischen Laboratorien wurde ein Protokoll ausgearbeitet, welches sich weitgehend an die Richtlinien der ECCLS hält (7, 8). Die Kernpunkte des Protokolls, wie Überprüfung von Präzisionen und Richtigkeit sowie der Vergleich mit konventionellen Methoden wurde von allen Prüflaboratorien durchgeführt. Darüber hinausgehende spezielle Untersuchungen wie Klärung von Interferenzen, und die Überprüfung von Richtigkeit und Linearität mit eingewogenen Standards wurden nur in einigen Laboratorien vorgenommen. Die Messungen wurden im Zeitraum Dezember 1982 bis Mai 1983 überwiegend zeitgleich durchgeführt. Von den einzelnen Prüfstellen wurden Kontrollmaterialien verwendet, wie sie bei der jeweiligen Referenzmethode üblich waren.

### Prinzip der Elektrolytanalyse mit dem ISE 2020

Der Elektrolytanalysator ISE 2020<sup>1)</sup> ist ein Gerät zur Bestimmung von Natrium und Kalium mit ionenselektiven Elektroden in Vollblut, Serum, Plasma und (nach Vorverdünnung) Urin. Natrium wird mit einer

Glaskapillarelektrode und Kalium mit einer Flüssigkeitsmembranelektrode mit Valinomycin als Ionophor gemessen. Die Referenzelektrode ist eine offene Diffusionselektrode mit einer Kalomel-Ableitung. Wie bei der konventionellen pH-Messung werden auch bei allen anderen potentiometrischen Analysenverfahren mittels ionensensitiver Elektroden die biologisch und biochemisch relevanten Ionenaktivitäten im Plasmawasser gemessen. Unter Berücksichtigung der von der totalen Ionenstärke abhängigen zugehörigen Aktivitätskoeffizienten werden daraus die Konzentrationen in mmol/l errechnet und ausgegeben. Um korrekte Ergebnisse zu erhalten, darf daher die totale Ionenstärke der zu messenden Probe nicht zu stark von der der Standards abweichen. Aus diesem Grunde müssen bei Messung im Urin die Proben mittels eines speziellen Puffers angepaßt werden (17).

Die Probeneingabe kann bei ISE 2020 mit Spritze, Pipette, Kapillare oder Sampler (Zusatz) erfolgen. Das minimale Probenvolumen bei Eingabe mit Kapillare ist 50 µl. Eine exakte Dosierung ist nicht notwendig. Die Probe wird auf ihrem Weg zu den Elektroden zweimal auf Mindestvolumen und Luftblasenfreiheit hin überprüft. Im Gerät werden mit Hilfe von Mikroprozessoren die wesentlichen technischen Funktionen, wie Füllstände der Standardlösungen, Potentialstabilität, Spül- und Kalibrierablauf überprüft. Werden hierbei Störungen erkannt, so werden akustische und optische Warn- und Alarmcodes bis hin zur Blockade des Gerätes gegeben und auf dem Drucker entsprechende Hinweise in Klarschrift gegeben. Das Gerät führt alle drei Stunden automatisch eine 2-Punkt-Kalibration mit Standard A und B durch. Nach jeder manuell eingegebenen Probe bzw. jeder 2. Probe im Sampler-Mode wird Standard A unter Beibehaltung der Steilheit der Standardgeraden nachkalibriert. Mit dem in den Elektroden verbleibenden Restvolumen werden die Elektrodeneigenschaften alle 15 Sekunden auch ohne Probeneingabe überprüft. Für Blut, Serum

<sup>1)</sup> Hersteller: Boehringer Mannheim GmbH, FRG.

und Plasma beträgt der lineare Meßbereich 80 bis 180 mmol/l bei Natrium und bis 12 mmol/l bei Kalium. Bei Urin wird eine Verdünnung (1+7) mit diluent (155 mmol/l Natrium und 0 mmol/l Kalium) durchgeführt. Dies entspricht einem Meßbereich von 0–200 mmol/l bei Natrium und 0–100 mmol/l bei Kalium. Der Durchsatz beträgt etwa 50 Proben pro Stunde bei manueller Arbeitsweise und etwa 100 Proben pro Stunde mit Sampler. Alle technischen Funktionen können über Testroutinen separat aufgerufen werden. Vom Hersteller wird für die Natrium-Elektrode eine Haltbarkeit von 8 Monaten und für die Kalium-Elektrode von 6 Monaten garantiert.

## Material und Methoden

### Präzision

Zur Bestimmung der Präzisionen in der Serie wurden von den beteiligten Laboratorien zu verschiedenen Zeitpunkten Serum-, Plasma- und Vollblutproben bei manueller Probeneingabe und im Sampler-Betrieb untersucht ( $n = 20$ ). Zur Charakterisierung der Präzision von Tag zu Tag ( $n = 20$ ) dienten Kontrollseren, die täglich frisch aufgelöst wurden und Poolseren, die vorher in kleinen Portionen eingefroren wurden.

### Richtigkeit

Zur Überprüfung der Richtigkeit wurden Kontrollseren verschiedener Hersteller und eingewogene Standards (p.a.) von NaCl und KCl in 1,5 mmol/l Triethanolaminpuffer (pH:  $7,4 \pm 0,1$ ) im gesamten Meßbereich eingesetzt. Die Ionenstärke der Standards wurde mit Magnesiumacetat bei 165 mmol/l eingestellt.

### Vergleichsuntersuchungen

Untersuchungen im Vergleich zur Flammenemissionsphotometrie wurden von allen Laboratorien durchgeführt. Mit ISE 2020 wurde Blut, Serum, und Plasma untersucht, mit den Flammenphotometern (IL 743, Eppendorf FCM 6342, SMA II-Flammenphotometer) Plasmen und Seren. Urin als Probenmaterial wurde in einem Laboratorium untersucht. Bei den Vergleichsuntersuchungen mit Blut (ISE 2020) wurde am Flammenphotometer das Plasma aus der gleichen Probe eingesetzt. Als mögliche Störgrößen wurden die Antikoagulantien Na-Heparinat, Ca-Heparinat, Li-Heparinat,  $\text{NH}_4$ -Heparinat sowie Na-EDTA und -Citrat in laborüblichen und in 5fach erhöhten Konzentrationen untersucht. Der Einfluß von Pharmaka wurde in vitro mit 37 Wirkstoffen, die in den am meisten benützten Pharmaka enthalten sind, nach dem in l.c. (9) beschriebenen Modell überprüft. Die statistische Auswertung wird durch die Kenngrößen Mittelwert  $\bar{x}$ , Standardabweichung  $s$  und Variationskoeffizient VK (%) charakterisiert. Bei den Vergleichsuntersuchungen finden die Kenngrößen Mittelwert ( $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$ ), deren relative Lage zueinander sowie die standardisierte Hauptkomponentenanalyse (SHA), und der Korrelationskoeffizient  $r$  Anwendung. Die relative Verschleppung wurde durch die sechsfache Wiederholung der Sequenz ( $h_1, h_2, h_3, h_4, h_5, l_1, l_2, l_3, l_4, l_5$ ) bestimmt, wobei

$$v = \frac{l_1 - l_5}{h_5 - l_5}$$

h: hohe Konzentration, l: niedrige Konzentration

## Ergebnisse und Diskussion

### Überprüfung der Herstellerangaben bezüglich Gerätesicherheit und Arbeitsweise

Das Gerät entspricht den allgemeinen technischen Normen, ist VDE-gerecht gebaut und trägt die Prüfzeichen ÖVE und CSA. Der Benutzer kommt mit potentiell infektiösem Probenmaterial weder bei manueller Probeneingabe noch beim Betrieb mit Sampler direkt in Berührung. Nach der Analyse wird die Probe durch intensive Spülung des gesamten Systems in der „Waste“-Flasche gesammelt.

Ein Verdunsten des Probenmaterials wird durch den Gebrauch geschlossener Probengefäße verhindert. Ein exaktes Pipettieren ist nicht erforderlich, da dem Gerät nur Mindestvolumina zugeführt werden müssen.

Die Kalibrationen und Kontrollroutinen von ISE 2020 werden insgesamt als notwendig und hinreichend erachtet, da während der Erprobung keine negativen Effekte wie Drift und Temperatureinflüsse beobachtet wurden.

Elektrische Felder haben durch die allseitige Erdung des Geräts keinen Einfluß. Ebenso wirken sich Spannungsschwankungen im Bereich  $\pm 10\%$  sowie kurzzeitige (einige ms) Spannungsunterbrechungen nicht aus. Nach längeren Spannungsunterbrechungen wird automatisch eine 2-Punkt-Kalibration durchgeführt.

### Reproduzierbarkeit

#### Präzision in der Serie

Die Präzisionen in der Serie, die an Vollblut (manuell), Plasma, Poolseren und Kontrollseren (manuell und Sampler) gemessen wurden, sind von allen Erprobungslaboratorien gemeinsam in der Abbildung 1 für Natrium und Kalium als Standardabweichung in mmol/l in Abhängigkeit von der Konzentration dargestellt. Es zeigt sich, daß die Standardabweichung bei Natrium (Abb. 1a) über den gesamten Konzentrationsbereich von 80 bis 170 mmol/l weniger als etwa 1,6 mmol/l beträgt. Dieser Wert ist unabhängig von der Konzentration sowie der Art der Probe. Dies entspricht einem mittleren Variationskoeffizienten (VK) von 0,8% (Bereich 0,3 bis 1,3%). Wie aus der Abbildung 1b ersichtlich, erhalten wir ähnliche Resultate auch bei der Bestimmung des Kaliums, wo im Konzentrationsbereich zwischen 2 und 7 mmol/l die Standardabweichung unter etwa 0,12 mmol/l liegt. Sie ist auch hier unabhängig von der Konzentration und der Probenart. Dies entspricht einem mittleren VK von 1%. Da die Standardabweichung auch im

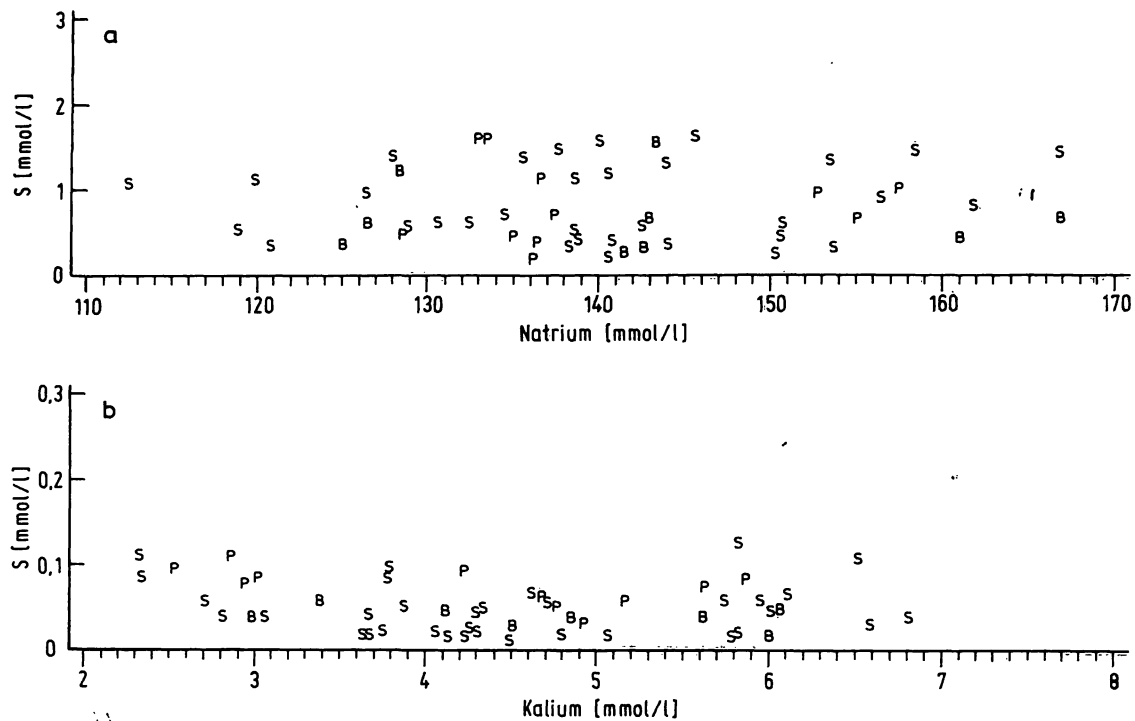


Abb. 1. Präzision in der Serie mit Blut (B), Plasma (P), Serum (S) als Probenmaterial. Angegeben ist jeweils die Standardabweichung bei verschiedenen Konzentrationen für a) Natrium, b) Kalium bei manueller Arbeitsweise und mit Sampler. Blut: manuelle Probeneingabe, Serum und Plasma: manuell und Sampler.

niedrigen Bereich bis zu 0,12 mmol/l liegt, ergibt sich, rein rechnerisch, ein VK bis etwa 3,5%. Zwischen manueller Probeneingabe und Sampler wurde bezüglich der Reproduzierbarkeit der Messung kein Unterschied beobachtet. Bei den später beschriebenen Vergleichsuntersuchungen zwischen ISE 2020 und der Flammenphotometrie wurden von einigen Labors jeweils Doppelwerte erstellt. Die sich daraus ergebenden Präzisionen sind in ihrer Größe den hier beschriebenen Präzisionen in der Serie direkt vergleichbar.

Die Präzision in der Serie der Vergleichsmethoden stellte sich in den einzelnen Laboratorien nicht so einheitlich dar. Dies hing offensichtlich von der Art des eingesetzten Flammenphotometers ab. Es zeigten sich dabei sowohl größere als auch kleinere Variationskoeffizienten als beim ISE 2020.

#### Präzision von Tag zu Tag

Die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag erfolgte in Poolseren sowie in Kontrollmaterialien sowohl in manueller Probenezuführung als auch mit Sampler. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Es ergeben sich auch bei der Prüfung der Präzision von Tag zu Tag ähnliche Verhältnisse wie bei der Präzision in der Serie, d.h. für Natrium eine Standardabweichung bis etwa 2,5 mmol/l über den

gesamten gemessenen Konzentrationsbereich, unabhängig von der Arbeitsweise (manuell oder Sampler), was einem mittleren VK von 1% (Bereich: 0,3 bis 1,8%) entspricht. Beim Kalium findet sich über den gesamten Konzentrationsbereich eine annähernd gleiche Standardabweichung von max. 0,13 mmol/l, was einem mittleren VK von 2% (Bereich: 1 bis 3%) entspricht.

Für die flammenphotometrischen Elektrolytbestimmungen wurden Präzisionen in gleicher Größenordnung gefunden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Bestimmung mit dem ISE 2020 in der Präzision die Forderung von Tonks (10) übertrifft. Im Gegensatz zur quantitativen Bestimmung anderer Analyte zeigt sich hier, daß bei einer sehr geringen Streuung der Meßwerte diese Streuung unabhängig vom Probenmaterial, der Arbeitsweise und der Konzentration ist.

#### Überprüfung der Richtigkeit mit Kontrollseren

Die Richtigkeitskontrollen wurden mit 15 Kontrollseren durchgeführt, bei denen die Hersteller Sollwerte bzw. Richtwerte für die direkte Potentiometrie angaben. Beim Natrium zeigt sich eine mittlere Wiederfin-

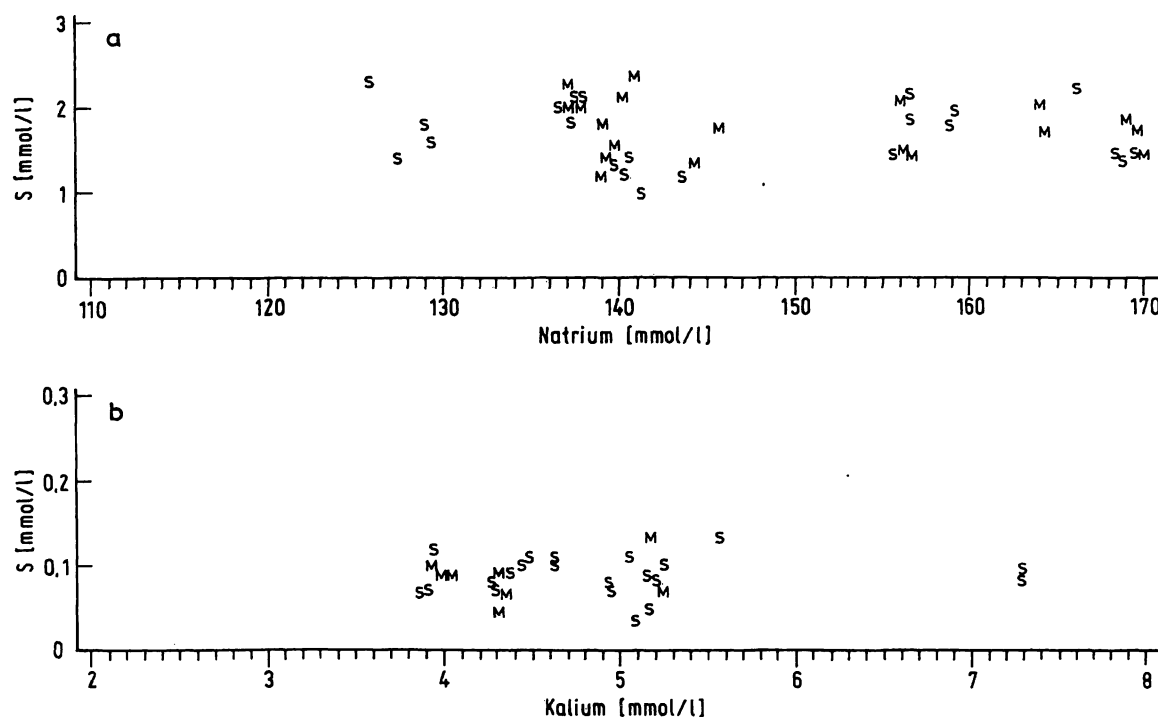


Abb. 2. Präzision von Tag zu Tag mit Pool- und Kontrollseren als Probenmaterial bei manueller Arbeitsweise (M) und mit Sampler (S).

dungsrate von 100,2% mit maximalen Differenzen von  $-4$  bis  $+5$  mmol/l. Beim Kalium wurden im Mittel 100,3% des Sollwertes wiedergefunden mit maximalen Differenzen von  $-0,2$  bis  $+0,2$  mmol/l.

### Meßbereich und Linearität

Linearität und Richtigkeit der Natrium- und Kaliumbestimmung konnte durch Messung eingewogener Standards im gesamten Meßbereich bestätigt werden.

### Methodenvergleich

Bei der Flammenemissionsphotometrie kann nur Serum, Plasma und Urin als Probenmaterial eingesetzt werden, mit ionensensitiven Elektroden zusätzlich Vollblut. Von besonderem Interesse sind daher die Probenmaterialien, die in beiden Systemen eingesetzt werden können, sowie der Vergleich Vollblut gegenüber Plasma bzw. Serum.

#### Natrium

Einen typischen Vergleich der mit dem ISE 2020 gemessenen Natriumwerte und der mit dem Flammenphotometer an denselben Serumproben ermittel-

ten Werte findet sich in der Abbildung 3. Die Regressionsgerade liegt sehr nahe der Geraden  $y = x$ . Die Abweichung der einzelnen Meßwerte liegt bei den untersuchten Seren bei max.  $\pm 8$  mmol/l. Die Mittelwerte der beiden Methoden (137,7 mmol/l beim ISE 2020 und 137,5 mmol/l bei der Flammenphotometrie, siehe Tab. 1) weichen nur minimal voneinander ab.

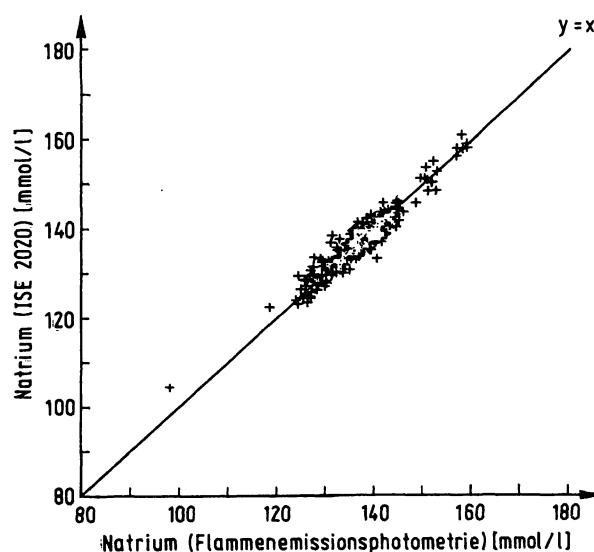


Abb. 3. Untersuchungen im Vergleich zur Flammenemissionsphotometrie (IL 543) bei Natrium  $n = 276$  Seren,  $y = 0,96x + 5,43$ ,  $r = 0,95$ .

### Vergleich Vollblut gegen zugehöriges Plasma

Die Ergebnisse der Natriumbestimmung im Vollblut und im zugehörigen Plasma mittels ISE 2020 sind in der Abbildung 4 dargestellt. Die Abweichungen liegen bei max.  $\pm 3$  mmol/l. Die Mittelwerte der Vollblutwerte (136,8 mmol/l) und der zugehörigen Plasmawerte (135,5 mmol/l) stimmen sehr gut überein (Tab. 1, Zeile 11). Damit zeigt sich, daß die Bestimmung der physiologisch relevanten Natriumkonzentration im Plasmawasser im Vollblut oder Plasma zu identischen Ergebnissen führt.

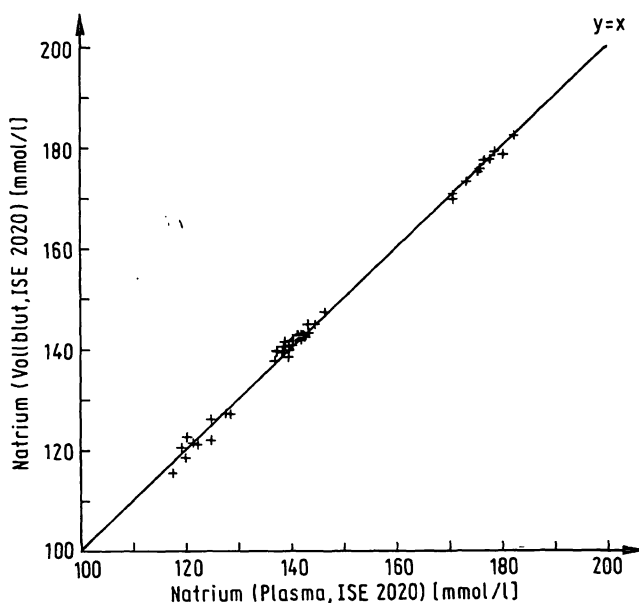


Abb. 4. Natriumbestimmung in 50 Vollblutproben am ISE 2020 im Vergleich zum Plasmawert aus der gleichen Probe am ISE 2020. Regressionsanalyse:  $y = 0,994x + 1,35$ ,  $r = 0,998$ .

Zusammenfassend sind die Werte aller Vergleichsuntersuchungen sowohl hinsichtlich der verschiedenen Methoden als auch der verschiedenen Probenmaterialien in der Tabelle 1 dargestellt. Da der Bereich der untersuchten Konzentrationen in einigen Labors relativ eng gewesen ist, haben die daraus errechneten statistischen Größen wie Regressionsgerade und Korrelationskoeffizient mehr formalen Charakter. Die in Einzelfällen berechneten schlechteren Korrelationskoeffizienten finden hierin ihre Ursache, ebenso die leicht von der Geraden  $y = x$  abweichenden Regressionsgeraden. Insgesamt besteht jedoch eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen dem ISE 2020 und der Flammenphotometrie einerseits sowie der Natriumbestimmung im Vollblut gegen zugehöriges Plasma andererseits, wobei die mit ISE erhaltenen Werte im Mittel bis zu 2% höher sind als die entsprechenden Werte der Flammenphotometrie.

### Kalium

In Abbildung 5 ist der Methodenvergleich mit Serum als Probenmaterial dargestellt. Die maximalen Differenzen betragen  $-0,2$  und  $+0,3$  mmol/l. Die mittlere Abweichung der Methoden  $(\bar{y} - \bar{x})/\bar{x}$  beträgt  $+0,4\%$ ,  $r = 0,99$ . Je nach Flammenphotometer wurden mit ISE 2020 in Seren und Plasmen systematische Unterschiede zwischen  $0,4$  und  $3,4\%$  gemessen, so daß die Kaliumwerte über die Prüfstellen gemittelt um ca. 2% höher liegen als mit der Flammenemissionsphotometrie (Tab. 2, Zeile 1–6). Wird bei ISE 2020 Vollblut im Vergleich zum Plasma der gleichen Probe eingesetzt, ergibt sich bei Kalium eine gute Übereinstimmung der Werte (Abb. 6). Die absoluten Meßwertdifferenzen sind nicht größer als  $0,32$  mmol;

Tab. 1. Vergleichsuntersuchungen Natrium. Bis auf die Untersuchungen mit Vollblut war die Flammenemissionsphotometrie (FEP) Referenz. Als statistische Kenngrößen sind angegeben die Anzahl der Wertepaare N, die jeweiligen Mittelwerte  $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$ , deren Differenz (%) sowie die standardisierte Hauptkomponentenanalyse SHA.

Nr	Probenmaterial		Methode	N	$\bar{y}$	$\bar{x}$	Differenz (%)	Regressionsanalyse		r
	y (ISE)	x			(mmol/l)	(mmol/l)		(SHA)		
1	Serum	Serum	FEP	100	146,0	144,2	+ 1,2	$y = 0,99x$	+ 3,90	0,81
2	Serum	Serum	FEP	276	137,7	137,5	+ 0,1	$y = 0,96x$	+ 5,43	0,95
3	Serum	Serum	FEP	230	139,9	139,2	+ 0,5	$y = 9,98x$	+ 3,23	0,94
4	Serum	Serum	FEP	91	142,0	139,9	+ 1,5	$y = 1,05x$	– 4,50	0,89
5	Plasma	Plasma	FEP	50	144,0	143,8	+ 0,2	$y = 0,99x$	+ 2,08	0,997
6	Plasma	Plasma	FEP	50	138,3	135,5	2,1	$y = 1,14x$	– 16,22	0,94
7	Blut	Plasma	ISE	58	138,7	137,9	+ 0,1	$y = 1,10x$	– 12,97	0,95
8	Blut	Plasma	ISE	86	141,8	140,8	0,7	$y = 1,03x$	– 3,06	0,82
9	Blut	Plasma	FEP	50	144,6	143,8	+ 0,5	$y = 0,99x$	+ 3,4	0,998
10	Blut	Plasma	ISE	50	144,6	144,1	+ 0,3	$y = 0,99x$	+ 1,3	0,994
11	Blut	Plasma	ISE	50	136,8	135,47	+ 1,0	$y = 1,08x$	– 9,3	0,94
12	Urin	Urin	FEP	47	70,3	78,1	– 10,0	$y = 0,91x$	– 0,3	0,97

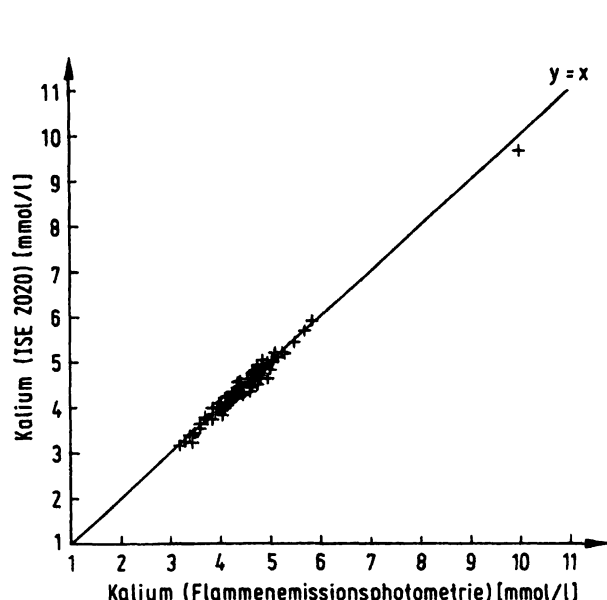


Abb. 5. Untersuchungen im Vergleich zur Flammenemissionsphotometrie (IL 543) bei Kalium  $n = 100$  Serien,  $y = 0,98x + 0,06$ ,  $r = 0,99$ .

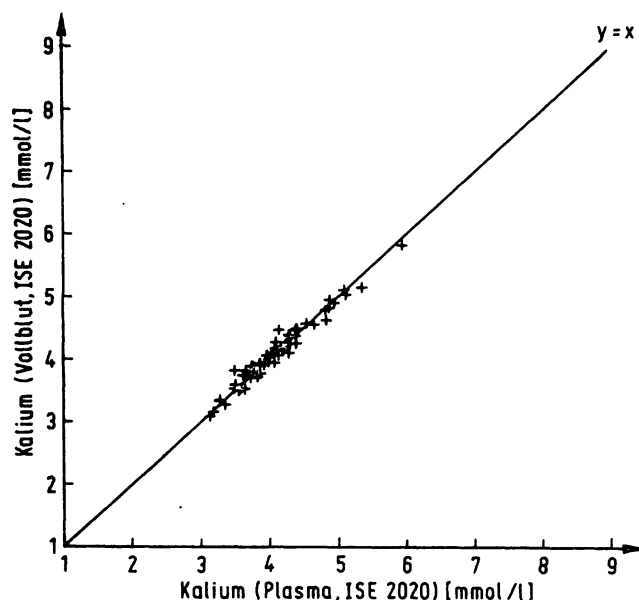


Abb. 6. Kaliumbestimmung in 50 Vollblutproben am ISE 2020 im Vergleich zum Plasmawert aus der gleichen Probe am ISE 2020. Regressionsanalyse:  $y = 0,959x + 0,18$ ,  $r = 0,982$ .

die Werte liegen dicht an der Geraden  $y = x$ . Eine Regressionsanalyse der 58 Meßwertepaare gibt die Gleichung  $y = 0,96x + 0,18$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,98$  (Tab. 2, Zeile 7). In Tabelle 2 (Zeile 7–11) sind die Ergebnisse der anderen Prüfstellen zusammenfassend dargestellt. Die mittleren Differenzen liegen zwischen  $-2,9$  und  $+1,4\%$ , was eine sehr gute Übereinstimmung der Kaliumbestimmung in Vollblut und Plasma bedeutet. Insbesondere wird hierdurch dokumentiert, daß im Gerät keine Hämolyse des Blutes erfolgt, da die in Blut gemessenen Werte ansonsten systematisch erhöht sein müßten.

#### Urin

Bei Elektrolytbestimmungen im Urin mit der Flammenemissionsphotometrie sind aufgrund der bestehenden spektralen Interferenzen zum Teil erhebliche Meßfehler zu berücksichtigen. Dies erschwert die Beurteilung neuer Analyseverfahren gegenüber der Flammenphotometrie. So wurden an einer Prüfstelle 47 Urine mit Natriumkonzentrationen bis  $200 \text{ mmol/l}$  und Kaliumkonzentrationen bis  $110 \text{ mmol/l}$  untersucht. Die Reproduzierbarkeit der Messung war der im Serum vergleichbar. Im Vergleich zum Flammenphotometer wurden bei Natrium jedoch Unterschiede von etwa  $10\%$  und bei Kalium

Tab. 2. Vergleichsuntersuchungen Kalium. Bis auf die Untersuchung mit Vollblut war die Flammenemissionsphotometrie (FEP) Referenz. Als statistische Kenngrößen sind angegeben die Anzahl der Werte Paare  $N$ , die jeweiligen Mittelwerte  $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$ , deren Differenz (%) sowie die standardisierte Hauptkomponentenanalyse SHA.

Nr.	Probenmaterial		Methode	N	$\bar{y}$	$\bar{x}$	Differenz (%)	Regressionsanalyse (SHA)	r
	y (ISE)	x			(mmol/l)	(mmol/l)			
1	Serum	Serum	FEP	100	4,52	4,50	+0,4	$y = 0,98x + 0,06$	0,99
2	Serum	Serum	FEP	276	4,37	4,28	+1,2	$y = 1,11x - 0,37$	0,94
3	Serum	Serum	FEP	230	4,58	4,53	+1,1	$y = 0,98x + 0,15$	0,97
4	Serum	Serum	FEP	91	4,26	4,12	+3,4	$y = 0,95x + 0,36$	0,995
5	Plasma	Plasma	FEP	50	3,54	3,51	+1,1	$y = 1,02x - 0,02$	0,98
6	Plasma	Plasma	FEP	50	3,84	3,74	+2,6	$y = 1,06x - 0,11$	0,99
7	Blut	Plasma	ISE	58	4,10	4,10	0	$y = 0,96x + 0,18$	0,98
8	Blut	Plasma	ISE	56	4,78	4,86	-1,6	$y = 0,85x + 0,79$	0,98
9	Blut	Plasma	FEP	50	3,59	3,51	+2,3	$y = 1,05x - 0,09$	0,92
10	Blut	Plasma	ISE	50	3,59	3,54	+1,4	$y = 1,03x - 0,06$	0,94
11	Blut	Plasma	ISE	50	3,63	3,74	-2,9	$y = 0,91x - 0,22$	0,95
12	Urin	Urin	FEP	47	35,7	37,0	-3,5	$y = 0,95x - 0,51$	0,99

von etwa 3,5% beobachtet. Mit Serum und Plasma wurden an dieser Prüfstelle Ergebnisse erhalten, die mit ISE 2020 voll vergleichbar waren, so daß die systematischen Unterschiede im Probenmaterial begründet sind.

### Einfluß von Lipiden und Proteinen

Mit der direkten Potentiometrie wird der im Plasma-wasser vorliegende „direkte“ Elektrolytanteil gemessen. Bei der Flammenemissionsphotometrie und der indirekten Potentiometrie wird eine Probenverdünung vorgenommen und der gemessene Wert auf das gesamte Volumen einschl. Lipide und Proteine bezogen, die praktisch kein Natrium und Kalium enthalten. Die mit der direkten Potentiometrie erhaltenen Werte sind damit als klinisch aussagekräftiger zu beurteilen (4, 11). Bei stark erhöhten Lipid- oder Proteinnanteilen können mit der Flammenemissionsphotometrie durch Bezug auf das Gesamtvolumen falsch erniedrigte Elektrolytkonzentrationen gemessen werden (12–15). In Übereinstimmung mit den Literaturangaben wurden bei einem außergewöhnlich stark lipämischen Serum (Cholesterin: 12,94 g/l, Triglyceride: 129,8 g/l) mit ISE 2020 142,7 mmol/l Natrium und 5,1 mmol/l Kalium gemessen. Mit dem Flammenemissionsphotometer wäre eine Hyponatriämie mit 110 mmol/l Natrium und 3,9 mmol/l Kalium diagnostiziert worden. Das klinische Bild des Patienten entsprach den mit ISE 2020 gemessenen Werten. Bei niedrigeren Lipidkonzentrationen sind die Effekte entsprechend geringer.

### Interferenzen

#### *Antikoagulantien*

Der Einfluß von Antikoagulantien auf das mit ISE 2020 erhaltene Ergebnis wurde in Modellversuchen durch Aufstocken von Plasmen und Blutproben mit Antikoagulantien in verschiedenen Konzentrationen untersucht. Es zeigte sich, daß Heparin unabhängig vom eingesetzten Kation weder bei Kalium noch bei Natrium einen Einfluß auf das Ergebnis hat, solange die bei l. c. (16) aufgeführten Heparinaktivitäten (75 U/ml Blut) nicht deutlich überschritten werden. Dies trifft in der Regel für industriell vorgefertigte Probengefäße zu, die zum Teil auch deutlich geringere Aktivitäten (15 U/ml)\* als die bei *Richterich* (16) angegebenen enthalten. Natrium-EDTA oder Natriumcitrat ist aus unserer Sicht nicht zur Elektrolytbestimmung geeignet, da bei Natrium bereits bei Antikoagulans-

Konzentrationen von 1 g/l deutlich erhöhte Werte gefunden werden, während die entsprechenden Kaliumwerte leicht erniedrigt sind.

### *Pharmaka*

37 Wirkstoffe der am meisten benutzten Pharmaka (9) wurden in vitro zunächst in doppelt toxischer Dosis ( $DL_{50}$ ) eingesetzt, um nach deutlichen Interferenzphänomenen zu fahnden. Die größte Differenz wurde bei Theophyllin mit einer Wiederfindung im Vergleich zum pharmakonfreien Serum von 104,4% gefunden. Eine Abweichung in dieser Größenordnung wird aufgrund der eingesetzten doppelt toxischen Dosis als diagnostisch irrelevant betrachtet. Hinweise auf Störungen durch andere Pharmaka oder Metabolite wurden von keiner Prüfstelle gegeben.

### *Hämolyse*

Hämolyse ist gerätetechnisch betrachtet keine Störgröße, da mit dem zu evaluierenden Gerät und mit den Referenzgeräten ermittelte Werte bei Kalium in gleicher Weise erhöht sind. Hämolytische Seren oder Plasmen sollten generell nicht zur Kaliumbestimmung eingesetzt werden. Bei der Verwendung von Vollblut kann eine Hämolyse nicht erkannt werden. Eine geräteseitig induzierte Hämolyse kann jedoch ausgeschlossen werden (siehe Methodenvergleiche Blut/Plasma).

### Verschleppung

Der Einfluß der Verschleppung wurde an mehreren Prüfstellen mit unterschiedlichen Probenmaterialien untersucht. Die mehrfache Aufeinanderfolge einer Sequenz von 5 Proben mit einer hohen Konzentration und 5 Proben mit einer niedrigen Konzentration ergaben beim Probenwechsel mit Standards, Kontrollseren oder Humansen eine mittlere Verschleppung von etwa 1% bei Natrium und Kalium (Tab. 3). Bei Vollblut mit Lithiumheparinat als Antikoagulans wurden mit aufgestockten Probenmaterialien Verschleppungen von etwa 2,5% gefunden. Aufgrund der engen Normalbereiche von Natrium und Kalium werden die bezogen auf die Meßwertdifferenz zwischen dem erhöhten und dem erniedrigten Wert gefundenen Abweichungen als diagnostisch irrelevant betrachtet. Mit an zwei Prüfstellen eingesetzten lipämischen Proben in einem entsprechend ausgelegten Modellversuch konnten keine Verschleppungsphänomene beobachtet werden.

\*) Hersteller: Sarstedt, Nümbrecht-Rommelsdorf.



Tab. 3. Verschleppung am ISE 2020 durch aufeinanderfolgende Messung von hoher und niedriger Konzentration der Elektrolyte.

Probenmaterial	Methode	Konzentration high/low			Verschleppung (%)	
					Mittelmaß	Bereich
NaCl/KCl-Lösung mit Albumin	Na <sup>+</sup>	60	—	215 mmol/l	0,92	0,25 — 2,74
	K <sup>+</sup>	2	—	12 mmol/l	0,90	0 — 1,62
PNU 518 Moni-Trol II E	Na <sup>+</sup>	132	—	170 mmol/l	1,78	0,27 — 2,88
	K <sup>+</sup>	5,8	—	7,45 mmol/l	1,23	0 — 4,27
PPU 520 Moni-Trol I E	Na <sup>+</sup>	139	—	16,7 mmol/l	1,08	0,32 — 2,14
	K <sup>+</sup>	4,05	—	7,5 mmol/l	1,32	0 — 3,46
Li-Heparinat Blut Manuell	Na <sup>+</sup>	140	—	204 mmol/l	2,22	0 — 8,1
	K <sup>+</sup>	4,4	—	14 mmol/l	2,57	0 — 7,75
Li-Heparinat Blut Sampler	Na <sup>+</sup>	140	—	204 mmol/l	2,21	0,16 — 6,81
	K <sup>+</sup>	4,4	—	14 mmol/l	1,76	0 — 4,54

## Erfahrung bei der Handhabung des ISE 2020

### Flexibilität

Das ISE 2020 bietet beim Arbeiten im klinisch-chemischen Routinelabor folgende Möglichkeiten: Probeneingabe manuell mittels Spritze, Kapillare oder Pipette. Bei großen Serienlängen empfiehlt sich der Einsatz des Samplers mit einer Probenkette. Im Sampler-Betrieb ist jederzeit auch die manuelle Eingabe von Notfallproben möglich, unabhängig von der Probenart (Vollblut, Plasma, Serum usw.). Der Platzbedarf des Gerätes ist mit einer Breite von etwa 60 cm gering. Da im Gegensatz zur Flammenphotometrie das ISE 2020 nicht mit brennbaren Gasen und offener Flamme arbeitet, kann das Gerät auch in Kellerräumen sowie im Stations- und Operationssaal-Bereich eingesetzt werden. Wegen seiner ständigen Einsatzbereitschaft ist es als Notfallgerät geeignet.

### Probenmenge

Das Gerät benötigt für die Messung 50 µl Probe (Kapillare), mindestens 70 µl bei Benutzung einer Spritze oder Pipette. Im Sampler-Betrieb muß das vorgegebene Probengefäß mit minimal 400 µl Probe gefüllt sein, aus der sich das Gerät 100 µl Probe entnimmt.

### Personalbindungszeit

Bei manueller Probeneingabe kann etwa jede Minute eine neue Probe eingegeben werden. Die Meßergebnisse stehen etwa 20 s nach der Eingabe zur Verfügung. Die restliche Zeit wird für Spülung und Kalibration benötigt. Im Sampler-Betrieb braucht das Gerät nicht überwacht zu werden.

### Ausbildung des Bedieners

Die Einweisung des Bedienungspersonals konnte innerhalb weniger Stunden durchgeführt werden. In einem Erprobungslabor wurde das Gerät auch ohne eine besondere Einweisung vom übrigen Personal ohne jegliche Ausbildung im Nacht- und Notfalldienst statt des Flammenphotometers benutzt. Technische Probleme traten während dieser Zeit nicht auf. Nach der Einarbeitung ist es für den Bedienenden mit Hilfe des eingebauten Service-Programms einfach, die meisten Fehler selbst zu finden und zu beheben.

### Geräuschbelastung

Die Geräuschbelastung durch die Pumpen des Gerätes sowie durch mechanische Teile wie Magnetventile und Sampler ist sehr gering. Die richtige Annahme von Proben bei manueller Eingabe sowie der Hinweis auf Fehlercodes wird mit einem gut hörbaren Piepton angezeigt.

### Störfälle

Während der Erprobungsphase wurden mit einem Gerät plötzlich zu niedrige Werte gemessen. Als Ursache konnte ein nicht komplett schließendes Magnetventil erkannt werden. Nach dem Auswechseln des Ventils traten keine Probleme mehr auf.

In zwei Labors wurde beobachtet, daß nach längeren standby-Phasen, insbesondere an Wochenenden, der dann zuerst gemessene Wert zu niedrig gefunden wurde (bei Na bis 5 mmol/l). Ursache hierfür scheint eine Veränderung der Standards, die noch im Schlauchsystem stehen, zu sein. Durch eine 2-Punkt-Kalibration vor der Messung kann dieser Effekt vermieden werden. An zwei Geräten kam es während

der Erprobungsphase zu Störungen im Transport der Probenkette. Die Kettenzuführung zur Probenentnahme im Sampler sollte daher verbessert werden. Gelegentlich wurde bei einigen Samplern beobachtet, daß einzelne Proben übersprungen wurden. Dieser Effekt trat nicht mehr auf, nachdem die Lichtschranke zur Erkennung der Probengefäße einwandfrei justiert worden war.

### Schlußbemerkung

Während der Erprobungsphase zeigte sich, daß das Gerät nach kurzer Einarbeitung von allen Mitarbeitern des Labors zuverlässig und problemlos bedient werden konnte. Auch bei hohem Probendurchsatz waren die Meßwerte im Vergleich zur konventionellen

Flammenphotometrie zuverlässig und präzise. Das Gerät war wenig stör anfällig und Probleme konnten in der Regel selbst behoben werden.

Da ISE 2020 im Gegensatz zu Flammenphotometern in allen Räumlichkeiten einer Klinik eingesetzt werden kann, ergibt sich die universelle Einsatzmöglichkeit. Sollte das Gerät außerhalb des klinisch-chemischen Labors in anderen Bereichen eingesetzt werden, so ist darauf zu achten, daß die tägliche Pflege und Wartung von einer geschulten MTA durchgeführt wird. Ein besonderer Vorteil des ISE 2020 im Gegensatz zum Flammenphotometer liegt darin, daß die Elektrolytkonzentrationen auch direkt im Vollblut gemessen werden. Damit eignet sich dieses Gerät ganz besonders auch für das Notfalllabor, da der Zeitaufwand zum Gerinnen der Probe und Abzentrifugieren entfällt.

### Literatur

1. Paschen, K. (1983) *Der Krankenhausarzt* 56, 831–836.
2. Paschen, K. (1983) Löscht ISE die „Flamme“ aus?, *Diagnostica Dialog* 3/83, 1–6, Boehringer Mannheim GmbH.
3. Ladenson, J. H. (1979) *Clin. Chem.* 25, 757–763.
4. Paschen, K. (1981) *Med. Lab.* 34, 119–124.
5. Levy, G. B. (1981) *Clin. Chem.* 27, 1435–1438.
6. Bijsta, P., Vader, H. L. & Vink, C. L. J. (1982) *J. Auto. Chem.* 4, 125–128.
7. Haeckel, R., Keller, H. & Knedel, M. (1980) *Mitt. Dtsch. Ges. Klin. Chem.* 11, 184–194.
8. Haeckel, R., Busch, E. W., Gentilini, J.-L., Jennings, T. F. & Christiansen, T. F. (1984) Guidelines for the Evaluation of Analysers in Clinical Chemistry. ECCLS Document Vol. 4.
9. Staber, G., Busch, E. W. & Keller, P. K. (1982) *Med. Lab.* 35, 10–13.
10. Tonks, D. B. (1963) *Clin. Chem.* 9, 217–233.
11. Flannery, J. M. (1982) *Lab. Med.* 6, 436–445.
12. Frier, B. M., Steer, C. R., Baird, J. B. & Bloomfield, S. (1989) *Arch. Dis. Childhood* 55, 771–775.
13. Ladenson, J. H., Apple, F. S. & Koch, D. D. (1981) *Annals Int. Med.* 95, 707–708.
14. Payne, R. B. (1982) *Ann. Clin. Biochem.* 19, 233–237.
15. Ladenson, J. H., Apple, F. S., Agnani, J. J. & Koch, D. D. (1983) *Lab. Med.* 6, 176–181.
16. Richterich, R. & Colombo, J. P. (1978) *Klinische Chemie*, 85–88, S. Karger Verlag Basel.
17. Paschen, K. (1975) Die Bestimmung des Calciums und seiner Fraktionen im Serum. Methodik, Normalwerte und klinische Bedeutung Thieme Copythek, Stuttgart.

Prof. Dr. med. Kai Paschen  
Städtisches Krankenhaus  
Friedrich-Engels-Straße 25  
D-6750 Kaiserslautern